



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03809485.1

[43] 公开日 2005 年 8 月 3 日

[11] 公开号 CN 1649571A

[22] 申请日 2003.3.12 [21] 申请号 03809485.1
[30] 优先权
[32] 2002.3.12 [33] IT [31] MI2002A000514
[86] 国际申请 PCT/EP2003/002536 2003.3.12
[87] 国际公布 WO2003/075897 英 2003.9.18
[85] 进入国家阶段日期 2004.10.27
[71] 申请人 亚戈特克股份公司
地址 瑞士穆特滋
[72] 发明人 L·马吉 U·孔特

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隋晓平

权利要求书 3 页 说明书 24 页 附图 1 页

[54] 发明名称 控制活性成分释放的治疗系统
[57] 摘要

本发明公开了一种按照预先设计的不同方式释放一种或多种活性物质的系统。该系统由三层片剂构成，其中两个(外层)负载活性成分，第三层(中间层)由不含活性成分但具有合适的溶解性或凝胶化特性的聚合物屏障构成。片剂完全被不溶于水和/或水性液体的聚合物膜包裹，在膜上有一个或多个用适当功率和强度的激光束切割的界定出精确几何形状和尺寸的区域切口。切口内的膜的脱落使得活性成分能够以预定的量和时间释放入水性液体中。本发明也公开了生产前述药物形式的方法。

ISSN 1008-4274

1. 控制一种或多种活性成分按照预先设计的程序释放的治疗系统，其特征为，它含有一个由三层片剂构成的核，其中两个外层负载活性成分，
5 同时内层由在水溶性介质中可以溶解或凝胶化的聚合物屏障组成，所述片剂完全被不溶于水性液体的聚合物膜包裹，膜表面由激光切割出一个或多个切口，它们界定了几何形状的面积和预定尺寸，并随着要获得的设计的释放时间而变，当治疗系统与水性液体接触时，切口界定的膜包衣表面脱落，在其下面的核区域发生所述的释放。
- 10 2. 根据权利要求 1 的治疗系统，其中只切割与第一层片剂(核)相应的包衣。
3. 根据权利要求 1 的治疗系统，其中切割与第一层和第三层两层片剂相应的包衣。
4. 根据权利要求 2 的治疗系统，其中第一层和第三层含有相同的活性
15 成分。
5. 根据权利要求 2 的治疗系统，其中第一层和第三层含有不同的活性成分。
6. 根据权利要求 3 的治疗系统，其中第一层和第三层含有不同的活性成分。
- 20 7. 根据权利要求 1 的治疗系统，其中第一层和第三层具有相同的组成来控制活性成分释放。
8. 根据权利要求 1 的治疗系统，其中第一层和第三层具有不同的组成来控制活性成分释放。
9. 根据权利要求 1 的治疗系统，其中不溶性包衣的切口界定的区域面
25 积占包衣总面积的 2 - 50%。
10. 根据权利要求 9 的治疗系统，其中不溶性包衣的切口界定的区域面积占包衣总面积的 5 - 30%。
11. 根据权利要求 1 的治疗系统，其中第一层含有一种或多种能够调

节活性成分释放的聚合物。

12. 根据权利要求 11 的治疗系统, 其中所述聚合物占所述层重量的 1% - 90%。

13. 根据权利要求 12 的治疗系统, 其中所述聚合物占所述层重量的 5% - 60%。

14. 根据权利要求 1 的治疗系统, 其中第一层含有能够促进活性成分释放的赋形剂。

15. 根据权利要求 14 的治疗系统, 其中所述赋形剂为崩解剂或泡腾混合物。

16. 根据权利要求 1 的治疗系统, 其中第三层含有一种或多种能够调节活性成分释放的聚合物。

17. 根据权利要求 16 的治疗系统, 其中所述聚合物占所述层重量的 1% - 90%。

18. 根据权利要求 17 的治疗系统, 其中所述聚合物占所述层重量的 5% - 60%。

19. 根据权利要求 1 的治疗系统, 其中第三层含有能够促进活性成分释放的赋形剂。

20. 根据权利要求 19 的治疗系统, 其中所述赋形剂为崩解剂或泡腾混合物。

21. 根据权利要求 1 的治疗系统, 其中第二层含有一种或多种聚合物, 它选自可显著溶解的聚合物和可显著凝胶化的聚合物。

22. 根据权利要求 21 的治疗系统, 其中所述聚合物占所述层重量的 5 - 90%。

23. 根据权利要求 22 的治疗系统, 其中所述聚合物占所述层重量的 30 - 90%。

24. 根据权利要求 1 的治疗系统, 其中所述三层中的每层厚度为 0.5 - 5 mm。

25. 根据权利要求 1 的治疗系统, 其中所述不溶性聚合物包衣上涂覆

另一种非胃溶而肠溶的聚合物包衣。

26. 制备权利要求 1 的治疗系统的方法, 其特征为采用激光束切割出包衣上的切口。

27. 根据权利要求 26 的方法, 其中采用输出功率 20 W 的 CO₂ 激光装置切割包衣上的切口。

控制活性成分释放的治疗系统

5 在近几十年中，关于使活性物质从含有它们的基质和/或其他系统中释放最佳化以使其在所需的部位和时间上发挥活性作用的研究变得很重要。许多领域的应用与此相关，但是最重要的相关领域是人用及兽用的制药领域。此外，也与农业领域相关，例如用于肥料、除草剂或选择性杀虫剂。

10 在上述所提的领域中，人们进行了大量的研究开发，试图保证活性物质在可控制的速率下释放，而不受含有活性物质的基质或系统所处的环境因素的影响。

 在生物医学领域中，为了在体内得到相同或类似的释放方式，人们在体外研究开发了各种能够在预定时间内以恒定速度释放负载的活性物质的给药形式或治疗系统，并且已经取代了很大的进展。

15 这些研究的目的是得到能够在一段时间内达到并维持预定的活性物质血浆浓度的系统；按照分类，这种系统被称作“零级”释放动力学系统。

 在该领域进行的研究中，已经试验了所有的用于人治疗的给药途径，在该领域中，最有效能的却是口服给药系统；这是由于在全球市场上口服给药的药物形式在数量上和经济上都是重要的，同样由于在患者中口服给药使用的频率高以及固体药物形式(如片剂或更复杂和复合的治疗系统)的负载活性成分在稳定性上所具有的确切的优势所致。

 在这些新颖、复杂的口服给药的药物形式中，美国专利号 4,160,020 中引用了一种称为渗透泵的治疗系统，通常表示为 OROS 系统；事实上，是指一种能够在一段时间内以恒定速度释放药物的系统。

25 对于更简便且更易操作、生产更经济的系统的寻求带来了基质的精确几何学系统(如公开在美国专利号 5,422,123 和美国专利号 5,738,874 的系统)的制备及商业化。在 Prescott 和 Nimmo 的“Novel Drug Delivery”(J.

Wiley-New York 1989)中、在 M. Rosoff 编辑的“Controlled Release of drugs: Polymers and Aggregate Systems” (VCH Pub. New York 1989)以及在 Cherng - ju Kim 编辑的“Controlled release dosage form design” (Technomic-Lancaster 2000)中描述了为使活性成分以恒定速度释放而设计的其他治疗系统。

最重要的是，在多为中老年患者的慢性病治疗中，药物形式及如上所述的实施方案要在给药剂量方案上具有非常简化的确实优势，在许多情况下可减为一天一次给药，从而增加了给药治疗患者的服从(依从性)。

如果活性成分只有在一段时间内达到并维持血浆水平(被定义在精确的浓度范围内)时才有有效的治疗作用，则恒定释放药物形式的给药就特别重要；低于所述范围值，则药物无效，而高于该范围值，则出现症状和副作用和/或中毒现象，在某些情况下会很危险。

然而值得注意的是，并不总是且并不是每种疾病都需要和适用于达到并维持恒定的血浆药物水平，事实上具有长期生物节奏相关性疾病症状的某些疾病及某些症候群中，药物形式以连续脉冲形式释放活性物质使得可以预防更糟的疼痛或者如上所说的具有生物节奏相关性的疾病症状更有利。

事实上，研究已发现心血管、呼吸、肾脏和肝脏系统在一天中有重要的改变；许多激素(如胰岛素、皮质醇、肾上腺素、醛固酮、血管紧张素)和其他物质(如葡萄糖、血浆蛋白质和酶)的血浆浓度也随生理节奏而变化。

另外一些疾病的症状和发作在一天中的出现并不是偶然的。例如，哮喘时常在夜间发生、心肌梗塞更多在清晨发生、心绞痛多在黎明发作、伴有帕金森氏病典型震颤及精神混乱症状的急性关节炎多在清晨发作。

很明显地是，这些症候群需要能够以脉冲方式释放活性成分或者不同种活性成分的药物形式或治疗系统，即随着时间以预定的时间间隔释放不同种药物的剂量。

一种脉冲释放系统的实例已公开在欧洲专利号 0274734 中，其中描述了一种三层片剂，其中的两层由非渗透性聚合物材料构成的且不溶于水或

溶于碱性环境的罩形容器包裹。在该发明专利的说明书和实施例中，公开了三层片剂的制备方法，其中第一和第三层负载活性成分，而它们之间的中间层由可成胶的聚合材料构成。该系统的特征为包裹第二和第三层的罩能使第一个剂量的药物立即释放，并且第二部分是在大约 30 分钟的时间间隔后释放。

然而上述所提及的专利中所描述的系统在应用中受到极大的限制，因为包衣程序只能采用手工进行并且每一个片剂在冗长的包衣过程中都会受到部分影响，所以不容易标准化且无论如何也不能转化为工业化生产。

另外在欧洲专利申请号 0788790 中也公开了一种带有部分外包衣物的核，其中所说的核为三层，其上层含有一定剂量的活性物质，中间层由具有延缓屏障功能的聚合物质构成，而下层含有剩余量的活性物质，但是，所描述的实施方案也存在类似的工业化生产的局限性。外包衣物由聚合材料构成，必须通过复杂程序压制来制备外包衣并且不易于工业化应用。在欧洲专利申请号 0788790 中描述了对该系统的改进并且在美国专利号 5,487,901 和美国专利号 5,650,169 中公开，其中描述了一种完全由非渗透性聚合材料膜包衣的三层片剂，用打磨的方法将部分包衣去除：打磨包衣物的同时也磨损并去除了部分含有活性物质的表层，因而可能使活性物质含量低于治疗所需的最小限度或者造成活性物质的损失。

发明内容

现在申请人已经发明了一种新型的控制释放的治疗系统，它是由不溶于水性液体的膜完全包衣的三层片剂构成，它表面的切口是由激光束切割一个或多个预定形状和尺寸的表面而成，它在治疗系统与水性液体接触时脱落，释放相应的片剂表层。根据本发明的系统，首次剂量释放完后，释放第二次剂量的相同或不同活性成分的等候时间被安排在精确的时间间隔(从 15 分钟到 6-10 小时)内。

生产上述治疗系统的方法选用通用的生产工艺，例如可控制且标准化的制备脉冲释放药物形式的技术，尤其重要的是激光技术。

附图说明

图 1: 由膜包衣(4)完全包裹的圆形三层片剂的横截面, 显示了外层(1)和(2)含有活性成分, 以及内阻挡层(3), 在包衣上有一个或多个切口。

5 图 2: 图 1 片剂的横截面, 在包衣表面仅显示一个切口(5)。

图 3: 图 1 片剂的横截面, 在包衣表面显示两个切口(5)。

发明详述

本发明涉及含有片剂或核的释放系统, 所述的片剂或核含有至少三层完全重叠的层, 并被不溶于水性液体的膜完全包裹。组成片剂(核)的这些层中:

- 第一层含有可迅速或渐进释放形式的一种或多种活性物质;
- 第二层是阻挡层, 制成第三层内所负载的活性物质释放的“障碍物”。这种阻挡层的基本功能是使第一和第三层各自独立的释放。此外它还能够影响溶出方式(水的和/或特征在于不同 pH 值的)而慢慢地相互作用(通过体外试验可设计时间间隔), 因此在药物通过上述溶出方式穿过第一层包衣上的孔隙前, 阻止第三层的药物在预定的时间内发生溶出;
- 第三层含有一种或多种活性物质(与第一层所含的相同或不同), 其制成在直接与水性液体接触或在阻挡层(分隔第一层和第三层)被溶解后可迅速或缓慢释放活性物质的形式。

在优选的实施方案中, 片剂为图 1 中所示意的(即圆形的)。

含有活性物质的第一和第三层可以具有相同或不同的组成及厚度。两层的厚度根据活性物质和两层内所负载的其他成分的变化而变化。

在浅盘内通过膜技术或者其他工业上应用的技术将阻止活性成分释放的适当包衣物完全均匀地涂抹在上述本发明的片剂上。优选在 pH 值 1.2 - 9 的水性液体中不溶且无渗透性的包衣膜。

本发明系统的基本特征是, 由适当功率和强度的激光束切割不溶性的膜包衣, 构成由包衣性质和厚度决定的预定时间间隔。在包衣上用激光束

切割出极其精确的预定几何形状和区域的一个或多个切口。仅在不溶性包衣上制成凹口而未伤及其下片剂的这种精确切口是可能的。该新型的释放系统与水或生理液接触时使液体经过切口渗透，因而核基质系统的成分开始受到侵蚀或者开始缓慢凝胶化，随之抬高了切口周围的部分膜。切口界定的不溶性包衣部分脱落，使得含有活性物质的核通过剩余未覆盖的表面发生溶出作用。另外，包衣直到使用时依然保持完好且仅有部分在体内脱落，所以它防止了片剂内活性成分受潮和氧化，从而增加了片剂的稳定性和最佳的抗外力性。

无论如何，仅能通过包衣上的孔产生溶出作用及活性成分的释放，其速度由曝露面积决定，因此可精确的预定。本发明的治疗释放系统极其灵活，允许根据各种不同需要选择脉冲释放活性成分，并能够满足各种不同的剂量需求。

切口界定的上述包衣的面积区域占包衣总面积的 2 - 50%，且优选 5 - 30%。

根据本发明首选的实施方案，将包衣上的切口置于第一层片剂的表面。当使用系统时，只能通过无包衣的表面进行核与溶出发生之间的相互作用并因此而释放第一层片剂负载的活性物质。当与水或生理液接触时，通过包衣上的孔开始释放首次剂量的药物，其速度由曝露面积决定，因此在孔为圆形的情况下，由孔的直径决定。在所设计的首次剂量释放完后，只要阻挡层本身没有被溶出作用侵蚀或分解，则阻挡层将阻止第二次剂量的药物释放。因此阻挡层的特征(尤其侵蚀或分解它所需的时间)决定了首次剂量药物释放和第二次剂量释放之间的间隔时间。如果第一层和第三层内的活性成分相同，则单一药物的脉冲释放可具有精确设计的第一次和第二次释放之间的间隔时间。

图 2 中示意性地示出了上述实施方案，图中显示了片剂或核中相应的可直接与水性液体接触的第一层片剂(所以也就是相应的上述迅速释放层中所含的活性成分)的包衣表面上有切口，同时所有剩余部分的片剂(相应于第二层(阻挡层)和第三层)均匀一致地覆盖有包衣。

根据本发明的另一个实施方案，可以在第一和第三层内有不同的活性成分且仅在第一层片剂(核)的可溶性包衣上切割切口。采用这种系统，可以在预定时间间隔且由第一及第三层组成来调节释放的途径，实现两种不同药物的给药，第一及第三层含有两种不同的活性成分，因此两层的组成可以各不相同。

根据本发明的另一个实施方案，可以在第一和第三层内含有不同的活性成分，且用激光切割相应的第一和第三层的不溶包衣。

在此情况下可以同时采用两种不同的释放动力学来给药两种不同的活性成分，释放动力学可由该层的组成和由包衣上激光切割的孔的形状和大小来调节(参考图 3)。

根据本发明的另一个实施方案，在有一个或多个切口的膜包衣片剂上可涂覆另一种非胃溶而肠溶的聚合包衣。因为在胃内环境下片剂中所负载的活性物质不能释放且只有在肠内肠溶包衣开始溶解时系统才产生作用，所以它产生了另外一种可控制的释放。只有在这种溶解之后，所负载的活性成分才能通过非渗透性聚合包衣上的孔释放。

这种构造的片剂只能允许活性物质在肠内释放，甚至可用于肠道末梢部分的药物释放，如结肠或直肠部分的释放。

构成本发明释放系统的核的组成示意性地描述如下：

第一层

若想使活性物质迅速释放，第一层的组成应包括能够使所述层崩解的聚物质，这样有利于其内活性成分的溶出和迅速释放。例如，所述聚物质通常选自交联聚乙烯吡咯烷酮、氨基乙醇酸钠、羧甲基纤维素、它们的盐和衍生物、交联羧甲基纤维素钠、聚氧乙烯、羧甲基酰胺、羟丙基纤维素以及小分子量和中等分子量的羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸钾-环二乙烯基苯共聚物、聚乙烯醇、葡聚糖、小核菌葡聚糖(scleroglucan)、甘露聚糖、淀粉、淀粉衍生物、微晶纤维素及纤维素衍生物、 β 环糊精及糊精衍生物。至于羟丙基甲基纤维素，可采用具有不同分子量(1000 - 4000000)及不同取代度的各种不同的类型。这些羟丙基甲基纤维素具有不

同的特征,可被完全溶解或凝胶化,这随聚合链上取代度(D.S.)的不同而变。

同样地,至于聚氧乙烯,可采用具有不同分子量(1000 - 4000000)及不同性质的各种不同的类型:随聚合链分子量的不同,可被完全溶解或凝胶化。

5 聚合物占有重量的 1 - 90% , 优选 5% - 60%。

另外可采用所谓的泡腾混合物,可使片剂迅速崩解或者在具体情况下与水性液体或胃液接触时使层迅速崩解。

10 这些泡腾混合物可包括能够决定“泡腾”外观并能够迅速崩解压缩物质的由酸(如柠檬酸、酒石酸、富马酸)及钠和其他碱或碱土金属的碳酸盐和碳酸氢盐、甘氨酸、碳酸钠及其他药学上可接受的盐组成的混合物。

其他助剂可选用在制药领域常用的物质,如稀释剂、缓冲剂、粘合剂、吸附剂等,尤其淀粉、预凝胶化的淀粉、磷酸钙、甘露醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖、木糖醇、山梨醇、微晶纤维素和粘合剂(如明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、淀粉指示剂、乙基纤维素、阿拉伯树胶和黄蓍胶)。

15 另外,也可使用在制药技术中常用的其他赋形剂如硬脂酸镁、硬脂酸钙、富马酸钠、硬脂酸、滑石、胶体硅、单硬脂酸甘油酯、分子量为 200 - 20000 的聚乙二醇、氢化蓖麻油、石蜡以及单、二或三取代的甘油酯。

20 若想使第一层内含有的活性物质缓慢释放,可采用能够降低所述层的水化作用和崩解作用且/或有利于慢慢溶解所述层的赋形剂,以此来减慢所述层含有的活性物质的首次剂量的崩解和释放。在本申请的实施例中将详细说明上述层的特征。

第一层的厚度在 0.5 - 5.0 mm 之间。

第二层(阻挡层)

25 在系统的构造如图 2 所示的情况下,决定第三层内活性成分释放的必要间隔时间的阻挡层的制剂含有聚合物,优选还包括助剂和增塑剂。

阻挡层的聚合物可选自例如分子量为 1000 - 4000000 的羟丙基甲基纤维素、分子量为 2000 - 2000000 的羟丙基纤维素、分子量为 1000 - 10000000 的聚氧乙烯(PEO)、羧乙烯基聚合物、分子量为 10000 - 1000000 的聚乙烯

醇、聚酰胺、聚酐、聚乙烯吡咯烷酮、葡聚糖、小核菌葡聚糖、甘露聚糖、黄原胶、角叉菜聚糖、半乳甘露聚糖、吉兰胶 (gellans)、聚氨基酸、聚(甲基乙烯醚/马来酐)、羧甲基纤维素及衍生物、乙基纤维素、甲基纤维素、常用纤维素衍生物、藻酸及其盐和衍生物、淀粉、淀粉衍生物、 α -、 β -、 γ -环糊精以及上述聚合物的共聚物。

聚合物占有所述层总重量的 5-90%，优选 30%-90%。

助剂选自例如单硬脂酸甘油酯及半合成甘油三酸酯衍生物、半合成甘油酯、氢化蓖麻油、棕榈酰基硬脂酸甘油酯、glyceryl beenate、鲸蜡醇、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及本领域技术人员已知的其他天然或合成物质。例如可使用硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、苯甲酸钠、硼酸、聚乙二醇和胶体硅。

另外，可使用稀释剂、粘合剂、润滑剂、缓冲剂、防粘剂、助流剂以及使所述层具有所需特征的其他物质，在下述实施例中将有更详细的描述。

同样地，可使用有利于混合物压缩和/或优化生产程序的其他药学上可接受的物质；这些物质使阻挡层具有必要的弹性并且改善了粘合力、内聚力和阻力特征。

助剂与前面所说的聚合物联合能够更好地界定阻挡层“保留”的时间；根据治疗所需，可使这种间隔的变化区间从 15 分钟到 6-10 小时。

阻挡层主要由可在水和水性液体中显著侵蚀和/或溶解的聚合物组成，如上所说的阻挡层将在本发明所附的实施例中详述。

经过首次剂量释放后的预定时间，当治疗上需要药物的第二次剂量或者第三层所含的活性物质必须慢慢地逐渐释放时，那么所述阻挡层优选主要由可凝胶的聚合物组成。这样操作，有可能迅速释放首次剂量药物，然后经过预定时间间隔，逐渐地以体外设定的速度释放第二次剂量，以确保维持血浆内有效的药物水平。

类似地，若本发明系统的构造如图 3 所示，阻挡层主要由亲水的且可凝胶的聚合物组成，则在此情况下阻挡层具有分开含有不同活性物质且彼此不相容的第一和第三层的作用。

所述第二次(阻挡层)的厚度为 0.5 - 5.0 mm。

第三层

组成第三层的组分可与第一层所用的相同或不同。另外，第三层可含有相同的活性成分或者负载不同的活性成分：在此情况下系统的构造如图 2 所示。

或者，第三层可负载与第一层所负载的不同的一种或多种活性成分，此时系统的构造如图 3 所示。在此情况下，第三层的活性成分与第一层的活性成分同时释放，其速度由本层组成来决定。

所述第三层的厚度为 0.5 - 5.0 mm。

包衣

上述系统的基本特征为根据本领域已知的方法(在浅盘内、在流化床上或者采用其他方法)将所有三层片剂用对水或水性液体无渗透性的聚合物层(膜)完全包裹，至少有一段时间间隔即可借此释放首次剂量的活性成分也可借此在释放第二次剂量活性成分前将第二层(阻挡层)溶出。

可采用的这种包膜剂如乙基纤维素(不同分子量)和丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物。

如上所述，根据本发明的实施方案，在不溶包衣上有一个或多个切口的三层片剂的包膜也可再涂覆另一种非胃溶而肠溶的聚合包衣。这种包衣例如由丙烯酸及甲基丙烯酸共聚合物、醋酸-邻苯二甲酸纤维素、醋酸-丙酸纤维素、苯三酸纤维素以及羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素的其他天然的、合成的或半合成的纤维素衍生物(如醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素)组成。

在三层片剂的包膜操作中，可采用助剂(如着色剂)、浊化剂和增塑剂如柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸丁酯、癸二酸二乙酯、分子量为 300 - 50000 的聚氧乙二醇。

包衣膜的厚度为 5 - 1000 μm ，优选 20 - 500 μm 。

申请专利保护的系统的特征在于，其不溶性包衣膜上具有一个或多个切口，它们界定了精确计算的几何形状和尺寸的面积。

可以仅在系统一面的包衣膜上切割切口(如图 2 所示意说明的),以如前述开始体外的溶出作用或者只有含有首次药物的第一层与体内的生理液体接触。

或者,在系统两面的包衣膜都切割切口(如图 3 所示意说明的),以与开始溶出作用的同时与第一和第三层内所含的活性成分接触。

为了在包衣膜上进行切割操作,选用适当功率和强度的激光束;根据所述膜的性质和厚度来界定时间间隔,在如下实施例中将有更详细的说明。优选功率为 20W 的 CO₂ 激光发生系统进行包衣膜上的切口的切割。

激光束在包衣膜上切割下精确切口,界定了几何形状(圆形为最简单的例子)和预定尺寸的区域,它能够在单位时间内释放所需药物。

按照如上操作得到表面全部包裹的包膜片剂,除了一部分或两部分精确界定和测量的表面,如图 2 和 3 所示意说明的,但不是限制性的说明本发明。这意味着片剂的整个表面对液体都无渗透性,仅仅除了无包衣的表面。事实上,包衣膜上的切口使得可溶性液体进入到核。与水性液体或生理液体的接触使得系统启动并且开始释放系统负载的活性物质。

在本发明可用的活性物质中,如下列出了能够治疗和/或对依时间且特别是生理节奏而出现的疾病症状具有预防作用的活性物质,例如:非甾体抗炎药(NSAID)(如双氯芬酸钠、吲哚美辛、布洛芬、酮洛芬、二氟尼柳、吡罗昔康、萘普生、氟比洛芬、甲苯酰吡酸钠、醋氯芬)、抗炎类固醇或者睡眠诱导药物和镇定药(如安定、硝基安定、氟胺安定、去甲羟基安定、利眠宁、去氧安定、劳拉西泮)、控制高血压的活性成分(如氨氯地平、卡托普利、氯压定、硫氮革酮、依那普利、非洛地平、katanserine、赖诺普利、甲基多巴、硝苯地平、尼群地平、尼卡地平、哌唑嗪、雷米普利)、 β 阻滞剂(如阿替洛尔、美托洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、噻吗洛尔)、利尿剂(如阿米洛利、clortalidone、呋塞米、二氢氯噻嗪、吲达帕胺、螺内酯)、抗帕金森氏病药物(如金刚烷胺(amantidine)、溴隐亭、左旋多巴)、抗组胺药(如特赖皮伦胺、特非那定)、抗哮喘药(如酮噻吩(ketothiophene)、萘多罗米)、仅有抗生素或者与化学治疗药物的联合。

本发明片剂的生产可以从粉末和/或颗粒的混合物开始,采用通用生产技术,因此可使用能够直接放大为工业水平的生产方法。

例如可用适于生产“多层”片剂的旋转压片机(如 Elisabeth Hata、Korsch 或者 Manesty Layer-press)生产。通常,工作压力为 1000 - 5000 kg 之间,变化范围根据如下实施例中详细说明的不同方法而改变,制成球形、鹅卵形的三层片剂,但是不能有明显的毛刺,使得所述药物形式便于采用已知技术(如在浅盘或流化床上)连续包膜。

如下所说明的实施例并不是用于限制本发明。

10 **实施例 1:** 制备 5000 片如图 2 所示的三层片剂,包括含有活性成分地尔硫革(每层 60 mg,为两次剂量)的第一和第三层以及中间的阻挡层。

1.a - 含有活性成分的颗粒的制备

地尔硫革(Profarmaco-Milan) 60.0 mg

玉米淀粉(USP 等级, C Erba, Milan, I) 30.0 mg

乳糖(USP 等级, C Erba, Milan, I) 40.0 mg

15 甲基纤维素(Methocel[®] A4-Colorcon-U. K) 0.2 mg

聚乙烯吡咯烷酮(交联)(Polyplasdone ISP-Wayne, NY, USA) 10.0 mg

羧甲基氯化钠(Explotab[®]-E. Mendell USA) 10.0 mg

硬脂酸镁(C Erba, Milan, I) 1.0 mg

胶体硅(Syloid[®]244, Grace GmbH, Worms, D) 0.5 mg

20 总量 151.7 mg

在适当的混合器内将定量的地尔硫革与乳糖和玉米淀粉混合;用 1.3 %的甲基纤维素水溶液湿润所得的均匀混合物。将均匀湿润的团状物质压过 25 目的筛网(等于 710 微米)后得到的颗粒在热风循环炉内干燥直到重量恒定。干燥的颗粒再通过相同的筛网过滤,加入崩解剂、硬脂酸镁和胶体硅。在 V 形混合器内混合所得物质 30 分钟。

如此所得的颗粒用于第一和第三层的制备,在如下 1.c 中将详细说明。

1.b - 用于生产阻挡层的颗粒的制备

颗粒组成的百分比如下:

羟丙基甲基纤维素(Methocel®E5 Colorcon-U.K.) 75.5%

氢化蓖麻油(Cutina®HR-Henkel-D) 18.8%

聚乙烯吡咯烷酮(Povidone ISP-Wayne, NY, USA) 2.8%

蓝漆 (Blue laquer) (Colorcon®-U.K) 0.1%

5 硬脂酸镁(C Erba, Milan, I) 1.9%

胶体硅(Syloid®244, Grace GmbH, Worms, D) 0.9 %

总计 100 %

在适当的混合器内将定量的羟丙基甲基纤维素和氢化蓖麻油与蓝漆着色剂混合;用 10 % 聚乙烯吡咯烷酮的水-醇溶液湿润所得淡蓝色的均匀混合物。将均匀湿润的团状物质压过 25 目的筛网(等于 710 微米)后得到的颗粒在热风循环炉内干燥直到重量恒定。干燥的颗粒再通过相同的筛网过滤,加入硬脂酸镁和胶体硅。在 V 形混合器内混合所得物质 30 分钟。

如此所得的颗粒用于第二层的制备,在如下 1.c 中将详细说明。

1. c - 三层系统的(压缩)制备

15 在适于生产三层片剂的旋转压缩机(如 Manesty Layer-Press, Liverpool, UK)的三个进料斗内装入根据上述大致方法和本领域技术人员已知的方法所制得的颗粒。具体地说,在第一和第三个进料斗内装入 1. a 中描述的颗粒;同时在第二个进料斗内装入上述实施例 1. b 中所描述的颗粒。

20 压片机器上配备直径 10.0 mm 和曲率半径 12 mm 的圆形模;因此可制备圆形片剂。

装配这样的机器就可以生产分别由 151.7 mg 含有活性成分的颗粒(等于 60 mg 地尔硫革)、150.0 mg 实施例 1. b 中所制备颗粒(该量为层厚 1.5 mm 所必需)以及第二次剂量的 151.7 mg 含有活性成分的颗粒组成的三层重叠系统。

25 进行如上所述的操作,得到平均重量 453.4 mg 的三层片剂,含有两个分开剂量的 60 mg 活性成分。

1. d - 膜包衣

在盘内将所得的片剂用水性包衣分散系包膜，组合 w/w 百分比表示如下。

丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物

(Eudragits® L 30 D-Rohm-Pharma-D) 17.5%

5 滑石 (C. Erba, Milan, I) 5.3%

柠檬酸三乙酯 (C. Erba, Milan, I) 1.7%

二氧化钛 (C. Erba, Milano, I) 5.3%

水 70.2%

总计 100%

10 在常用的直径为 30 cm 的不锈钢盘内进行包膜操作；用常用空气喷射器(喷嘴 1.0 mm 的 Asturo Mec 型)喷洒聚合物包衣溶液。直到每片包衣厚度约 100 μ m 且连续、均匀、规则时结束包膜。

根据上述方法进行操作，得到如图 1 所示的完全包裹的三层片剂。

1. e - 切割包衣膜(直径 5.0 mm 的圆形切口，界定的表面包衣面积
15 19.6mm²)

将包膜片剂放置在适当的震荡分布器中，将片剂单一地定向分布到校准尺度的当座内。传送器将每个恒定在稳定表面上的片剂传送到功率为 20W 的 CO₂ 激光切割系统上切割部分包膜。具体地说在包衣片剂的上表面切割一个直径 5.0 mm 的圆形切口。

20 约 100 毫秒的切割是必需的并足以打穿约 100 μ m 厚的包衣膜。

按照上述操作将得到如图 2 所示的除了激光束切割的表面外每一部分都被包膜的片剂。这意味着除了切口表面，所有片剂被包裹的表面都对水性液体无渗透性。

1. f - 溶出试验

25 为了测定实施例 1. e(膜上有直径 5.0 mm 的圆形切口)所描述的成品系统的释放特性，采用装置 2，桨状(在 USP XXII 中所描述的)，转速 100 r. p. m. 及 37℃ 的 0.1 N 盐酸溶出液。采用自动取样及读取系统(来自 Advanced Products-Milan 的 Spectracomp 602) 在波长 236 nm 处进行 UV 光谱测

定，从而测定活性成分的释放。

表 I 说明了所进行的试验结果

表 I

	时间(分钟)	释放%
5	15	30.2
	30	48.7
	60	50.8
	120	51.0
	240	51.3
10	360	51.5
	480	52.8
	600	98.7
	720	100.9

从上表所示的结果来看，显然在 30 - 60 分钟内首次剂量(系统内所含总量的 50%)迅速释放，随后间隔的大约 9 个小时内药物不释放，然后在溶出试验开始的 10 个小时后第二次剂量的活性成分释放。这种表现完全符合本发明的目的。

实施例 2: 制备 5000 片如图 2 所示的三层包膜片剂，包括含有活性成分地尔硫革(每层 60 mg，为两次剂量)的第一和第三层以及中间的阻挡层。

用实施例 1 中 1.a - 1.d 的所述方法制备包膜片剂。实施例 2 的不同之处为所切割的包衣表面的尺寸不同。

2. e - 切割包衣膜(切割直径 7.0 mm 的圆形切口，其界定的包衣表面积为 38.5mm^2)

将包膜片剂放置在适当的震荡分布器中，将片剂单一地定向分布到校准尺度的适当座内。传送器将每个恒定在稳定表面上的片剂传送到功率为 20W 的 CO_2 激光切割系统上切割部分包膜。具体地说在包衣片剂的上表面切割一个直径 7.0 mm 的圆形切口。

约 100 毫秒的切割是必需的并足以打穿约 $100\text{ }\mu\text{m}$ 厚的包衣膜。

按照上述操作将得到如图 2 所示的除了激光束切割的表面外每一部分都被包膜的片剂。这意味着除了切口表面，所有片剂被包裹的表面都对水性液体无渗透性。

2. f - 溶出试验

为了测定实施例 2. e(膜上有直径 7.0 mm 的圆形切口)所描述的成品系统的释放特性，采用装置 2，桨状(在 USP XXII 中所描述的)，转速 100 r. p. m.及 37℃的 0.1 N 盐酸作为溶出液。采用自动取样及读取系统(来自 Advanced Products-Milan 的 Spectracomp 602) 在波长 236 nm 处进行 UV 光谱测定，从而测定活性成分的释放。

表 II 说明了所进行的试验结果

表 II

时间(分钟)	释放%
15	39.6
30	51.1
60	52.0
120	52.6
240	53.3
360	68.5
420	95.8
480	101.3

从上表所示的结果来看，显然在 15 - 30 分钟内首次剂量(系统内所含总量的 50%)迅速释放，随后间隔的大约 5 - 6 个小时内药物不释放，然后在溶出试验开始的 6 - 7 个小时后第二次剂量的活性成分释放。这种表现完全符合本发明的目的。

实施例 3: 制备 5000 片如图 2 所示的三层包膜片剂，包括含有活性成分地尔硫革(每层 60 mg，为两次剂量)的第一和第三层以及中间的阻挡层。

用实施例 1 中 1.a - 1.d 的所述方法制备包膜片剂。实施例 3 的不同之处为所切割的包衣表面的尺寸不同。

3. e - 切割包衣膜(切割直径 9.0 mm 包衣表面积 63.6mm² 的圆形切口)

将包膜片剂放置在适当的震荡分布器中, 将片剂单一地定向分布到校准尺度的适当座内。传送器将每个恒定在稳定表面上的片剂传送到功率为 20W 的 CO₂ 激光切割系统上切割部分包膜。具体地说在包衣片剂上表面切割一个直径 9.0 mm、面积 63.6mm² 的圆形切口。

约 100 毫秒的切割是必需的并足以打穿约 100 μm 厚的包衣膜。

按照上述操作将得到如图 2 所示除了切割的表面外每一部分都被包膜的片剂。这意味着除了切口表面, 所有片剂被包裹的表面都对水性液体无渗透性。

3. f - 溶出试验

为了测定实施例 3. e(膜上有直径 9.0 mm 的圆形切口)所描述的成品系统的释放特性, 采用系统 2(在 USP XXII 中所描述的), 转速 100 r. p. m. 及 37℃ 的 0.1 N 盐酸作为溶出液。采用自动取样及读取系统(来自 Advanced Products-Milan 的 Spectracomp 602)在波长 236 nm 处进行 UV 光谱测定, 从而测定活性成分的释放。

表 III 说明了所进行的试验结果

表 III

时间(分钟)	释放%
5	23.0
15	40.6
30	50.9
120	51.2
180	72.7
240	97.0
300	99.8

从上表所示的结果来看, 显然在 15 - 30 分钟内首次剂量(系统内所含总量的 50%)迅速释放, 随后间隔的大约 2.5-3 个小时内药物不释放, 然后在溶出试验开始约 4 个小时后第二次剂量的活性成分释放。这种表现完全

符合本发明的目的。

实施例 4: 制备 5000 片如图 2 所示的三层片剂, 包括含有活性成分地尔硫革(首次剂量 50 % 及第二次剂量 50 %)的第一和第三层以及中间的阻挡层。

5 与先前实施例中的阻挡层不同, 此处采用了较低分子量和粘度的羟丙基甲基纤维素(Methocel® E3)。

4.a - 含有活性成分的颗粒的制备

地尔硫革(Profarmaco-Milan) 60.0 mg

玉米淀粉(USP 等级, C Erba, Milan, I) 30.0 mg

10 乳糖(USP 等级, C Erba, Milan, I) 40.0 mg

甲基纤维素(Methocel® A4-Colorcon-U. K) 0.2 mg

聚乙烯吡咯烷酮(交联)(Polyplasdone ISP-Wayne, NY, USA) 10.0 mg

羧甲基氯化钠(Explotab®-E. Mendell USA) 10.0 mg

硬脂酸镁(C Erba, Milan, I) 1.0 mg

15 胶体硅(Syloid®244, Grace GmbH, Worms, D) 0.5 mg

总量 151.7 mg

在适当的混合器内将定量的地尔硫革与乳糖和玉米淀粉混合; 用 1.3 % 的甲基纤维素水溶液湿润所得的均匀混合物。将均匀湿润的团状物质压过 25 目的筛网(等于 710 微米)后得到的颗粒在热风循环炉内干燥直到重量
20 恒定。干燥的颗粒再通过相同的筛网过滤, 加入崩解剂、硬脂酸镁和胶体硅。在 V 形混合器内混合所得物质 30 分钟。

如此所得的颗粒用于第一和第三层的制备, 在如下 4.c 中将详细说明。

4.b - 用于生产阻挡层的颗粒的制备

颗粒组成的百分比如下:

25 羟丙基甲基纤维素(Methocel®E3 Colorcon®-U.K.) 76.5%

氢化蓖麻油(Cutina®HR-Henkel-D) 19.0%

聚乙烯吡咯烷酮(Povidone ISP-Wayne, NY, USA) 2.9%

绿漆 (氧化铝) 0.1%

硬脂酸 (C Erba, Milan, I) 1.5%

总计 100 %

在适当的混合器内将定量的羟丙基甲基纤维素和氢化蓖麻油与绿漆混合; 用 10 % 聚乙烯吡咯烷酮的水-醇溶液湿润所得淡绿色的均匀混合物。将
5 均匀湿润的团状物质压过 25 目的筛网(等于 710 微米)后得到的颗粒在热风循环炉内干燥直到重量恒定。干燥的颗粒再通过相同的筛网过滤, 加入硬脂酸。在 V 形混合器内混合所得物质 30 分钟。

如此所得的颗粒用于第二层的制备, 在如下 4.c 中将详细说明。

4. c - 三层系统的(压缩)制备

10 在适于生产三层片剂的旋转压缩机(如 Manesty Layer-Press, Liverpool, UK)的三个进料斗内装入根据上述方法和本领域已知的方法所得的颗粒。具体地说, 在第一和第三个进料斗内装入 4. a 中描述的颗粒; 同时在第二个进料斗内装入上述实施例 4. b 中所描述的颗粒。

15 压缩机器上配备直径 10.0 mm 和曲率半径 12 mm 的圆形模, 因此可制备圆形片剂。

装配这样的机器就可以生产分别由 151.7 mg 含有活性成分的颗粒 (等于 60 mg 地尔硫革)、50.0 mg 实施例 4. b 中所制备的颗粒(该量为阻挡层厚 1.5 mm 所必需量)以及 151.7 mg 含有活性成分的颗粒 (等于 60 mg 地尔硫革)组成的三层系统。

20 进行如上所述的操作, 得到平均重量 453.4 mg 的三层片剂, 含有两个分开剂量的 60 mg 活性成分。

4. d - 包膜包衣

在盘内将所得的片剂用水溶性包衣分散系包膜, 组成 w/w 百分比表示如下。

25	乙基纤维素分散系(Surelease [®] clear Colorcon [®] U.K.)	60%
	水	40%
	总计 100%	

在常用的直径为 30 cm 的不锈钢盘内进行包膜操作; 聚合物包衣分散

系由乙基纤维素组成，并含有增塑剂癸二酸二乙酯和稳定剂油酸；使用前先在水中稀释分散系，用常用空气喷射器(喷嘴 1.0 mm 的 Asturo Mec 型)喷洒。直到每片的包膜包衣连续、均匀、规则时结束包膜。

根据上述方法进行操作，得到如图 1 所示的完全包裹的三层片剂。

5 4. e - 切割包衣膜(直径 7.0 mm 的圆形切口，共界定的面积为 38.5mm²)

将包膜片剂放置在适当的震荡分布器中，将片剂单一地定向分布到校准尺度的适当座内。传送器将每个恒定在稳定表面上的片剂传送到功率为 20W 的 CO₂ 激光切割系统上切割部分包膜。具体地说在包衣片剂的上表面切割一个直径 7.0 mm 的圆形切口。

10 约 100 毫秒的切割是必需的并足以打穿约 100 μm 厚的包衣膜。

按照上述操作将得到如图 2 所示除了切割的表面外每一部分都被包膜的片剂。这意味着除了切口表面，所有片剂被包裹的表面都对水性液体无渗透性。

4. f - 溶出试验

15 为了测定实施例 4. e(膜上有直径 7.0 mm 的圆形切口)所描述的成品系统的释放特性，采用装置 2，桨状(在 USP XXII 中所描述的)，转速 100 r. p. m. 及 37℃ 的 0.1 N 盐酸作为溶出液。采用自动取样及读取系统(来自 Advanced Products-Milan 的 Spectracomp 602)在波长 236 nm 处测定 UV 光谱，从而测定活性成分的释放。

20 表IV说明了所进行的试验结果

表IV

时间(分钟)	释放%
15	21.4
30	48.3
25 60	51.1
120	51.8
180	52.0
210	75.8

240 97.3
300 101.9

从上表所示的结果来看, 显然在 15-30 分钟内首次剂量(系统内所含总量的 50%)迅速释放, 随后间隔的大约 2.5 个小时内药物不释放, 然后在溶出试验开始约 4 个小时后第二次剂量的活性成分释放。这种表现完全符合本发明的目的。

实施例 5: 制备 5000 片如图 3 所示的三层片剂, 包括含有 50 mg 活性成分氢氯噻嗪的第一层、含有 80 mg 普萘洛尔的第三层和阻挡层。

5.a - 含有 50 mg 氢氯噻嗪的颗粒的制备

10 氢氯噻嗪(Profarmaco-Milan) 50.0 mg
羟丙基甲基纤维素(Methocel® E 15LV-Colorcon®) 40.0 mg
乳糖(USP 等级, C Erba, Milan, I) 40.0 mg
甲基纤维素(Methocel® A4-Colorcon-U. K) 0.4 mg
硬脂酸镁(C Erba, Milan, I) 1.0 mg
15 胶体硅(Syloid®244, Grace GmbH, Worms, D) 0.5 mg
总量 131.9 mg

在适当的混合器内将定量的氢氯噻嗪与羟丙基甲基纤维素和乳糖混合; 用 1.3% 的甲基纤维素水溶液湿润所得的均匀混合物。将均匀湿润的团状物质压过 25 目的筛网(等于 710 微米)后得到的颗粒在热风循环炉内干燥直到重量恒定。干燥的颗粒再通过相同的筛网过滤, 加入硬脂酸镁和胶体硅。在 V 形混合器内混合所得物质 30 分钟。

如此所得的颗粒用于第一层的制备, 在如下 1.c 中将详细说明。

5.b - 含有 80 mg 普萘洛尔的颗粒的制备

25 普萘洛尔(Sigma-Milan) 80.0 mg
羟丙基甲基纤维素(Methocel® E 50LV-Colorcon®) 50.0 mg
乳糖(USP 等级, C Erba, Milan, I) 50.0 mg
蓝漆(Colorcon®-U.K) 1.0 mg
甲基纤维素(Methocel® A4-Colorcon®-U. K) 0.4 mg

硬脂酸镁(C Erba, Milan, I) 1.0 mg

胶体硅(Syloid®244, Grace GmbH, Worms, D) 0.5 mg

总量 182.9 mg

5 在适当的混合器内将定量的普萘洛尔与羟丙基甲基纤维素和乳糖及蓝漆混合;用 1.3 % 的甲基纤维素水溶液湿润所得的淡绿色均匀混合物。将均匀湿润的团状物质压过 25 目的筛网(等于 710 微米)后得到的颗粒在热风循环炉内干燥直到重量恒定。干燥的颗粒再通过相同的筛网过滤,加入硬脂酸镁和胶体硅。在 V 形混合器内混合所得物质 30 分钟。

如此所得的颗粒用于第三层的制备,在如下 5.d 中将详细说明。

10 5.c - 制备用于生产第二层(阻挡层)的颗粒

颗粒组成的百分比如下:

羟丙基甲基纤维素(Methocel® E50 LV Colorcon®-U.K.) 76.5%

氢化蓖麻油(Cutina® HR-Henkel-D) 19.0%

聚乙烯吡咯烷酮(Povidone ISP-Wayne, NY, USA) 2.9%

15 桔黄色漆(Colorcon®-U.K) 0.1%

硬脂酸(C Erba, Milan, I) 1.5%

总计 100 %

20 在适当的混合器内将定量的羟丙基甲基纤维素和氢化蓖麻油与桔黄色漆着色剂混合;用 10 % 聚乙烯吡咯烷酮的水-醇溶液湿润所得淡黄色的均匀混合物。将均匀湿润的团状物质压过 25 目的筛网(等于 710 微米)后得到的颗粒在热风循环炉内干燥直到重量恒定。干燥的颗粒再通过相同的筛网过滤,加入硬脂酸。在 V 形混合器内混合所得物质 30 分钟。

如此所得的颗粒用于第二层的制备,在如下 5.d 中将详细说明。

5.d - 三层系统的(压缩)制备

25 在适于生产三层片剂的旋转压缩机(如 Manesty Layer-Press, Liverpool, UK)的三个进料斗内装入根据上述本领域技术人员已知的方法所得的颗粒。具体地说,在第一和第三个进料斗内装入 5. a 中描述的含有氢氯噻嗪的颗粒;同时在第二个进料斗内装入构成中间阻挡层的颗粒并且

在第三个进料斗内装入 5.b 中描述的含有普萘洛尔的颗粒。

压片机器上配备直径 10.0 mm 和曲率半径 12 mm 的圆形;因此可制备圆形片剂。

5 装配这样的机器就可以生产分别由 131.9 mg 含有 50 mg 氢氯噻嗪的颗粒、150.0 mg 实施例 5. c 中所制备的颗粒(该量为层厚 1.5 mm 所必需)以及 182.9 mg 含有 80 mg 普萘洛尔的颗粒组成的三层系统。

进行如上所述的操作,得到平均重量 464.8 mg 的三层片剂,含有 50 mg 氢氯噻嗪和 80 mg 普萘洛尔。

5. e - 包膜包衣

10 用邻苯二甲酸二乙酯作为增塑剂,在盘内将所得的片剂用乙基纤维素的乙醇溶液包膜。

在常用的直径为 30 cm 的不锈钢盘内进行包膜操作;用常用空气喷射器(喷嘴 1.0 mm 的 Asturo Mec 型)喷洒聚合物包衣溶液。直到每片包衣连续、均匀、规则时结束包膜。

15 根据上述方法进行操作,得到如图 1 所示的完全包裹的三层片剂。

5.f - 在片剂两面切割包衣膜(直径 5.0 mm、相当于 19.6mm² 的圆形切口)

20 将包膜片剂放置在适当的震荡分布器中,将片剂单一地定向分布到校准尺度的适当座内。传送器将每个恒定在稳定表面上的片剂传送到功率为 20W 的 CO₂ 激光切割系统上切割部分包膜。具体地说在包衣片剂的两面切割一个直径 5.0 mm、相当于 19.6mm² 的圆形切口。

约 100 毫秒的切割是必需的并足以打穿约 100 μm 厚的包衣膜。

25 按照上述操作将得到如图 3 所示除了切割的表面外每一部分都被包膜的片剂。这意味着除了去膜的表面,所有片剂被包裹的表面都对水性液体无渗透性。

5.g - 溶出试验(在包衣片剂上有一直径 5.0 mm 的圆形切口)

为了测定实施例 5.f 所描述的成品系统的释放特性,在下采用装置 2,桨状(在 USP XXII 中所描述的),转速 100 r. p. m. 及 37℃ 蒸馏水作为溶出

液。采用自动取样及读取系统(来自 Advanced Products-Milan 的 Spectracomp 602)在波长 270 nm 处测定 UV 光谱,从而测定氢氯噻嗪的释放,在波长 290 nm 处测定普萘洛尔的释放。

表 V 说明了所进行的试验结果

5 表 V

时间(分钟)	氢氯噻嗪释放%	普萘洛尔释放%
0	0	0
120	10.9	12.3
240	23.2	25.1
360	37.3	38.4
720	62.0	68.2
960	72.4	82.5
1200	81.2	92.7
1440	88.8	96.9

15 从上表所示的结果来看,氢氯噻嗪和普萘洛尔在约 24 小时内释放,并且两种活性成分的动力学大致为线性。

这种表现完全符合本发明的目的。

实施例 6: 制备 5000 片如图 3 所示的三层包膜片剂,包括含有 50 mg 活性成分氢氯噻嗪的第一层、含有 80 mg 普萘洛尔的第三层和中间阻挡层。

20 与实施例 5 的不同之处为切割膜的表面积更大(面积 38.5 mm²)。

用实施例 5.a-5.e 所述的方法制备包膜片剂。

6. f- 在片剂两面切割包衣膜(切割直径 7.0 mm、面积 38.5 mm² 的圆形切口)

25 将包膜片剂放置在适当的震荡分布器中,将片剂单一地定向分布到校准尺度的适当座内。传送器将每个恒定在稳定表面上的片剂传送到功率为 20W 的 CO₂ 激光切割系统上切割去除部分包膜。具体地说在包衣片剂两个表面各切割一个直径 7.0 mm 的圆形切口。

约 100 毫秒的切割是必需的并足以打穿约 100 μm 厚的包衣膜。

按照上述操作将得到如图 3 所示除了切割的表面外每一部分都被包膜的片剂。这意味着除了切口表面，所有片剂被包裹的表面都对水性液体无渗透性。

6.g - 溶出试验(在包膜片剂上有直径 7.0 mm 的圆形切口)

5 为了测定实施例 6.f 所描述的成品系统的释放特性，采用装置 2，浆状(在 USP XXII 中所描述的)，转速 100 r. p. m.及 37℃的蒸馏水作为溶出液。采用自动取样及读取系统(来自 Advanced Products-Milan 的 Spectracomp 602)在波长 270 nm 处测定 UV 光谱，从而测定活性成分氢氯噻嗪的释放以及在波长 290 nm 处测定普萘洛尔的释放。

10 表 VI 说明了所进行的试验结果

表 VI

时间(分钟)	氢氯噻嗪释放%	普萘洛尔释放 %
0	0	0
120	15.3	21.6
15 240	35.8	36.9
360	56.4	54.3
720	77.0	86.3
960	85.3	96.2
1200	92.8	98.8
20 1440	99.8	99.8

从上表所示的结果来看，氢氯噻嗪和普萘洛尔两种活性成分的释放动力学大致为线性。另外活性成分的释放明显快于两面具有直径 5.0 mm、面积 19.6mm² 圆形切口的片剂。

这种表现完全符合本发明的目的。

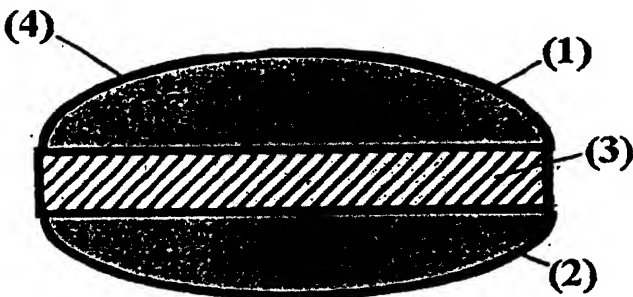


图 1

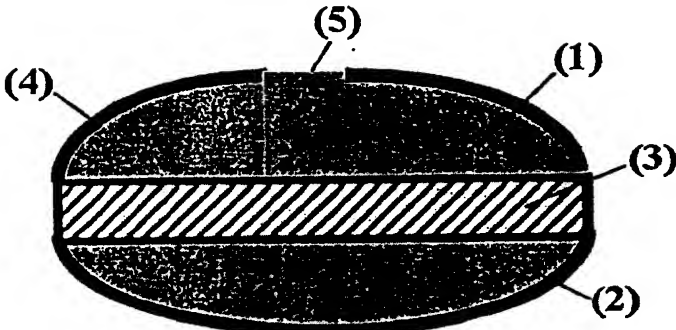


图 2

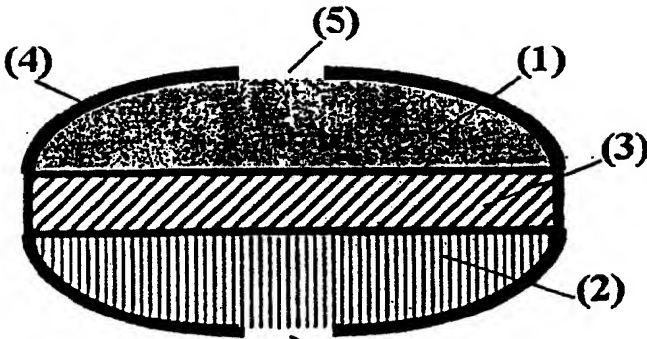


图 3